

LES ANTICORPS MONOCLONAUX EN TRANSPLANTATION RÉNALE

C. BONVOISIN (1), L. WEEKERS (1), S. GROSCH (2), J.M. KRZESINSKI (3)

RÉSUMÉ : L'immunosuppression nécessaire lors d'une transplantation rénale, traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale, s'est considérablement renforcée au cours de ces dernières années par la commercialisation de nouvelles molécules très actives et la fabrication d'anticorps (Ac) monoclonaux à cible spécifique. Les Ac monoclonaux dirigés contre les récepteurs de l'interleukine 2, basiliximab ou daclizumab, ont démontré, à la fois, une facilité d'utilisation grâce à leur excellent profil de tolérance et leur efficacité par réduction de l'incidence de rejet aigu. Malheureusement, la survenue de retard de reprise de fonction rénale, la survie du greffon et du patient à 12 mois ne sont pas modifiées par cette stratégie. Leur utilisation pourrait, cependant, limiter le recours aux corticoïdes ou même aux inhibiteurs des calcineurines, molécules entraînant des conséquences plutôt délétères au long cours tant sur le greffon que chez le patient greffé. L'alemtuzumab, autre Ac, dirigé contre une glycoprotéine membranaire CD52 permet aussi non seulement une réduction de l'incidence des rejets aigus, mais également de l'immunosuppression à long terme. D'autres Ac en relation avec des molécules d'adhésion ou des voies de co-stimulation ne sont qu'à leur balbutiement et demandent de plus amples études.

MOTS-CLÉS : *Transplantation rénale - Immunosuppression - Ac monoclonal - Basiliximab - Daclizumab - Alemtuzumab - Rejet de greffe rénale*

INTRODUCTION

La transplantation rénale, traitement d'exception jusque dans les années 1970, est de nos jours le traitement par excellence de l'insuffisance rénale terminale. Depuis 1990, 7.122 patients ont pu bénéficier d'une greffe rénale en Belgique, mais 823 patients restent en attente de greffe en date du 1/1/2009.

Pour tolérer des cellules greffées, reconnues comme étrangères par l'hôte, une immunosuppression est incontournable. En effet, face à un antigène étranger, la réponse immunitaire se déclenchera, suite à l'intégration de trois signaux : la reconnaissance de l'antigène, une co-stimulation de la cellule présentant l'antigène et du lymphocyte T et la libération par ce dernier de cytokines comme l'interleukine IL-2 qui va activer la prolifération des lymphocytes T (1).

Malgré la multiplication de nouveaux traitements immunosuppresseurs (IS) disponibles au cours de ces dix dernières années et comprenant un inhibiteur des calcineurines (CNI)

MONOCLONAL ANTIBODIES IN RENAL TRANSPLANTATION

SUMMARY : Renal transplantation is the best treatment for end-stage renal disease, but requires efficient immunosuppressive therapy. The latter has evolved over recent years with the development of more powerful drugs and of monoclonal antibodies with very specific target. The first monoclonal antibodies, acting against the interleukin 2 receptor, named basiliximab and daclizumab, have showed an excellent tolerance profile and efficacy to reduce acute graft rejection. However, in spite of these properties, the development of delayed graft function or the graft and patient survivals at 1 year were not modified by the use of such specific treatment. One potential advantage could yet be a decreasing need for corticosteroids and sometimes calcineurin inhibitors which could provide some long term benefits for the renal graft, but also the patient. Alemtuzumab, another monoclonal antibody, aimed at the membrane glycoprotein CD52, can also decrease the incidence of acute rejection and the depth of the required immunosuppressive therapy. Other antibodies are still in development with some interesting preliminary results which however demand confirmation in larger studies.

KEYWORDS : *Immunosuppressive therapy - Renal transplantation - Monoclonal antibody - Basiliximab - Daclizumab - Alemtuzumab - Renal graft rejection*

autre que la ciclosporine, (le tacrolimus ou Prograf®, Advagraft®), un agent antiprolifératif, le mycophénolate mofétil ou MMF (Cellcept®) et l'acide mycophénolique (Myfortic®), deux inhibiteurs de la cible de la rapamycine, le sirolimus (Rapamune®) et l'everolimus (Certican®) venant s'ajouter aux anciens (ciclosporine ou Néoral® et azathioprine ou Imuran®), le rejet aigu reste un problème majeur. Il prédispose au développement de lésions rénales chroniques irréversibles et conditionne la fonction du greffon rénal et sa demi-vie (2).

En 1970, la survie du greffon atteignait 75% à un an; à la fin des années 90, cette survie atteignait les 95% à 3 ans.

Le traitement IS, outre la prévention du rejet, doit permettre au patient de conserver une immunité performante et, plus particulièrement, ne pas l'exposer à un risque accru de développer, dans les suites de la transplantation rénale, des infections et des cancers (1, 3). Les immunosuppresseurs précédemment évoqués ont eux-mêmes des effets secondaires délétères sur la survie du greffon soit par une néphrotoxicité comme les CNI, soit par un effet défavorable sur le profil métabolique du patient avec augmentation de l'incidence des complications cardio-vasculai-

(1) Chef de clinique, (3) Résident spécialiste, (3) Professeur, Chef de Service, Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation, CHU de Liège.

res (par exemple, majoration de l'incidence du diabète et des troubles du métabolisme lipidique sous une corticothérapie) (1, 4).

Dès 1990, une trithérapie immunosuppressive à base de CNI, d'azathioprine ou de MMF et de corticostéroïdes est le protocole préconisé en transplantation rénale (5,6). Une option thérapeutique complémentaire repose sur le traitement d'induction, traitement de courte durée administré dans les suites immédiates de la greffe rénale et permettant de réduire le nombre et la sévérité des rejets aigus. Les Ac antilymphocytaires polyclonaux, commercialisés dès les années 80, répondaient partiellement à ces critères en inhibant la réponse immunitaire par une réduction non spécifique des lymphocytes T. Malgré un effet bénéfique sur l'incidence des rejets aigus au sein d'une population présentant une immunisation anti-HLA élevée ou présentant un retard de reprise de fonction rénale, la survie à trois ans du greffon rénal ne fut pas modifiée et un nombre non négligeable d'effets secondaires fut rapporté. Une généralisation de ce type d'induction à l'ensemble de la population bénéficiant d'une transplantation rénale n'était, dans ces conditions, pas envisageable.

Un traitement IS plus sélectif est aujourd'hui réalisable grâce aux Ac monoclonaux.

ANTICORPS MONOCLONAUX DIRIGÉS CONTRE LE RÉCEPTEUR DE L'INTERLEUKINE 2

Deux Ac du récepteur de l'interleukine (IL)-2 existent : l'un chimérique, le basiliximab, le second humanisé, le daclizumab.

BASILIXIMAB

Le basiliximab (Simulect®) est un Ac monoclonal chimérique (humain-murin) se fixant spécifiquement sur la sous-unité α du récepteur de l'IL-2 présent uniquement au niveau des lymphocytes T activés (7-9). Cet Ac inhibe la fixation de la cytokine IL-2 sur son récepteur membranaire et empêche l'activation des lymphocytes T, leur prolifération et finalement la survenue du rejet du greffon, sans modifier l'immunité préexistante et non spécifique du receveur. La région variable d'un Ac d'origine murine est combinée avec la portion constante et les chaînes légères κ d'une IgG1 humaine (10, 11). Par cette combinaison, le basiliximab bénéficie d'une spécificité et d'une grande affinité pour le récepteur de l'IL-2 avec une moindre immunogénicité que les Ac murins naturels (12). Le basiliximab sature rapidement le récepteur de l'IL-2 à partir de concentrations sériques supérieures à 0,2 $\mu\text{g/ml}$, induisant, d'une part, l'impossibilité pour

l'IL-2 de s'y fixer et, d'autre part, une réduction du nombre de lymphocytes T porteurs du récepteur de l'IL-2 de 25% à moins de 5% dans les 24 heures suivant la première injection (10). Cette réduction des lymphocytes T porteurs du récepteur de l'IL-2 ne modifie toutefois pas le nombre global de lymphocytes T circulants pas plus que le nombre de lymphocytes T de type «natural killer», «Helper», ou cytotoxique, ni le nombre de lymphocytes B et T exprimant d'autres marqueurs d'activation (10).

Une double administration intraveineuse du basiliximab est recommandée : la première deux heures préalablement à la greffe et la seconde au jour 4 post-greffe. La durée moyenne de saturation du récepteur de l'IL-2 par le basiliximab est de 36 jours (13), mais peut être majorée à 50 jours en combinaison avec l'azathioprine, et même à 59 jours sous MMF (14). Malgré ces constatations, aucune adaptation thérapeutique du basiliximab n'est préconisée. Des données limitées rapportent également des interactions potentielles entre le basiliximab et les CNI, sous la forme d'une majoration de la concentration des CNI durant les jours suivant l'administration du basiliximab par rapport à une population ne recevant pas d'induction (15, 16).

L'efficacité clinique d'une induction par basiliximab en prévention du rejet aigu combinée avec une IS classique incluant un CNI, une corticothérapie avec ou sans MMF ou azathioprine a été démontrée par différentes études cliniques tant chez l'adulte (17-20) que chez l'enfant (21, 22).

L'efficacité clinique d'une induction par basiliximab en prévention du rejet aigu combinée avec une IS classique incluant un CNI, une corticothérapie avec ou sans MMF ou azathioprine a été démontrée par différentes études cliniques tant chez l'adulte (17-20) que chez l'enfant (21, 22).

Une étude menée de Kahan et al. (17) associant un traitement d'induction par basiliximab à une bithérapie (CNI et corticoïdes), a démontré une réduction significative de l'incidence des rejets aigus suspectés cliniquement ou prouvés par biopsie à 12 mois (35,3% *versus* 49,1%; $p < 0,01$). De plus, le recours aux Ac antilymphocytaires polyclonaux est réduit dans le bras basiliximab *versus* placebo (20,2% *versus* 29,9%; $p < 0,05$). L'amélioration de la fonction rénale est également plus rapide sous basiliximab et la clairance de créatinine calculée à 12 mois semble meilleure sous basiliximab ($P < 0,05$). Par contre, l'incidence de «reprise de fonction rénale retardée» (DGF), définie par une réduction

tion de la créatininémie inférieure à 20% dans les 24 heures suivant la greffe, par la nécessité de réaliser une hémodialyse ou par une diurèse horaire inférieure à 30 ml/heure, n'est pas modifiée significativement par une induction au basiliximab (15% *versus* 23%). Enfin, la survie à un an du greffon et du patient est identique dans les deux bras de l'étude.

Ponticelli et al. (18), dans un essai associant une induction par basiliximab à une trithérapie IS (CNI, azathioprine et corticoïdes), confirment une incidence réduite de rejets suspectés cliniquement (21,4% *versus* 36%) et de rejets prouvés par biopsie (19,0% *versus* 30,2%) à 12 mois. Le nombre de rejets aigus par patient est également moindre sous basiliximab (4,2% *versus* 7,0%; $p < 0,026$). De même que dans l'étude menée par Kahan et al. (17), la survie du greffon à 12 mois (90,5% *versus* 88,4%) est identique dans les deux bras ainsi que la survie du patient à 1 an (97,6% *versus* 97,1%). En contradiction avec Kahan et al. (17) toutefois, le recours aux Ac antilymphocytaires polyclonaux n'est pas statistiquement différent dans les deux groupes (5,4% *versus* 9,9%).

Lawen et al. (19) en 2003, utilisant le MMF en remplacement de l'azathioprine dans un schéma comparable à celui du groupe de Ponticelli, confirment une incidence réduite, quoique de façon non significative, des rejets aigus à 6 mois, ainsi qu'une sévérité moindre des rejets sous basiliximab. L'incidence de DGF et le recours aux Ac antilymphocytaires polyclonaux (5,1% *versus* 15,6%) ne sont pas statistiquement modifiés sous basiliximab pas plus que la survie du greffon à 12 mois (94,9% *versus* 92,2%) ou la survie du patient (100%).

A plus long terme, une étude menée sur 3 ans (20) confirme les précédentes données sur l'incidence du rejet aigu. Toutefois, l'incidence du rejet subclinique, l'incidence du rejet chronique, la survie à 3 ans du greffon, la survie du patient ainsi que la fonction rénale estimée tant par la créatinine sérique que par la clairance de créatinine, ne sont pas statistiquement différentes entre un groupe induit par basiliximab et un groupe placebo.

Un protocole permettant une épargne des corticoïdes et des CNI, molécules occasionnant à longue échéance une détérioration rénale avec perte du greffon, représente une alternative attrayante. Une première étude randomisée multicentrique d'épargne des corticoïdes sous cyclosporine, MMF et basiliximab a été menée chez 83 adultes avec arrêt des corticoïdes au 5^{ème} jour postgreffe chez 40 patients *versus* un

schéma dégressif classique des corticoïdes chez 43 autres (23). L'incidence des rejets aigus prouvés par biopsie à 6 et 12 mois, la sévérité des rejets, la survie du greffon et du patient sont similaires dans les deux bras. La survenue des rejets est toutefois plus rapide après arrêt précoce des corticoïdes (31 *versus* 65 jours). Une seconde étude d'épargne des corticoïdes a été réalisée sur 450 patients traités par une induction par basiliximab associée à une immunosuppression à base de tacrolimus et de MMF (24). À l'inverse de Vincenti et al. (23), ces auteurs observent que l'incidence de rejet aigu est significativement supérieure dans le groupe sans corticoïdes.

Une étude, de nouveau menée par le groupe de Kahan, sur l'introduction retardée des CNI (25) associant une induction par basiliximab à un traitement par sirolimus chez des patients à haut risque de développer une DGF *versus* un traitement d'induction par Ac antilymphocytaires polyclonaux, démontre l'innocuité d'une telle approche sur la survie du greffon et du patient à 12 mois.

La tolérance du basiliximab est excellente, avec un profil d'effets secondaires identique au placebo (17-19). Les plaintes digestives (constipation, nausée, douleurs abdominales, vomissement, diarrhée et dyspepsie) sont les effets secondaires les plus fréquemment décrits tant dans le groupe basiliximab que dans le groupe placebo (69% *versus* 67%) (11). La survenue d'œdème périphérique, de douleurs, de fièvre, de dyspnée, de céphalée, de tremblement, d'insomnie, d'anémie, d'acné, de défaut de cicatrisation, d'infection virale ou bactérienne urinaire ou pulmonaire est également rapportée. De rares cas (<1 sur 1.000 patients) de réaction d'hypersensibilité incluant choc anaphylactique, hypotension, tachycardie, insuffisance cardiaque, dyspnée, bronchospasme, urticaire et prurit ont été signalés après exposition au basiliximab (11). De plus, il a été recommandé de ne pas réexposer un patient au basiliximab à l'occasion d'une greffe ultérieure.

L'incidence des infections opportunistes durant les 6 premiers mois postgreffe est identique sous basiliximab et sous placebo (17-19) en particulier les infections du tractus urinaire et les infections à Cytomégalovirus. De même, l'incidence de cancers tant les lymphomes que le sarcome de Kaposi, les carcinomes épidermoïdes cervicaux, les adénocarcinomes, les mélanomes, les hypernéphromes, les gliomes cérébraux et le myélome multiple n'est pas modifiée à 6 et 12 mois par une induction à base de basiliximab (17-19).

DACLIZUMAB

Le daclizumab (Zenapax®) est un Ac monoclonal humanisé (humain-murin) se fixant également spécifiquement sur la sous-unité α du récepteur de l'IL-2 présent uniquement au niveau des lymphocytes T activés. Cette molécule n'a pas obtenu actuellement sa commercialisation en Belgique.

Les résultats des études réalisées avec le daclizumab en association avec une trithérapie immunosuppressive classique (CNI, MMF et corticoïdes) (26-28) démontrent, comme pour le basiliximab, une réduction de l'incidence des rejets aigus sans toutefois de modification de la fonction du greffon rénal à 12 mois, de la survie du greffon et du patient. Les études réalisées dans le cadre d'une épargne des corticoïdes (29) ou des CNI (30, 31) confirment la possibilité d'utiliser ce type de protocole sans accroissement excessif de l'incidence des rejets aigus pour une population choisie. La tolérance au daclizumab semble identique au basiliximab. Il est à noter qu'aucune étude comparant ces deux Ac n'a été réalisée jusqu'à présent.

Enfin, une petite étude récente menée chez des patients présentant une immunisation anti-HLA élevée, comparant une induction par daclizumab à une induction par Ac antilymphocytaires polyclonaux, a démontré une efficacité équivalente des deux approches sur l'incidence des rejets aigus, la survie du greffon et la survie du patient. Elle rapporte, toutefois, une incidence accrue des complications infectieuses et un coût supérieur dans le bras daclizumab (32).

ALEMTUZUMAB

L'alemtuzumab (Campath®) est un Ac monoclonal humanisé dirigé contre la glycoprotéine membranaire CD52 retrouvée, à concentrations décroissantes, sur les lymphocytes T, les lymphocytes B, les monocytes/macrophages, les granulocytes et les globules rouges (33, 34). Cette molécule n'est pas commercialisée en Europe pour le moment.

Comme tendent à le démontrer de petites études, la déplétion en lymphocytes T induite par l'alemtuzumab semble réduire l'incidence de rejets aigus et permet même dans certaines conditions d'aboutir à une monothérapie IS à base de sirolimus (35, 36). C'est donc un nouveau pas vers la tolérance. Dans un autre essai assez confidentiel, les patients présentant une DGF développent une moindre incidence de rejets sous alemtuzumab que sous anti-IL-2 R ou sous Ac antilymphocytaires polyclonaux (37). Un travail plus important mené par l'Université

de Pittsburgh a comparé une induction par Ac antilymphocytaires à une infusion d'alemtuzumab; il démontre une incidence de rejets nettement moindre (1%) dans le bras alemtuzumab, associée à un nombre accru de patients traités par une monothérapie immunosuppressive à 12 mois, et cela sans répercussion sur la survie du greffon et du patient à 1 an, identiques dans les deux bras (38). A noter que les populations hispanique et afro-américaine (39) présentent sous de tels protocoles une incidence accrue de rejets aigus.

BELATACEPT

Le blocage des voies de co-stimulation, et spécialement l'interaction du CD28 avec son antigène associé présent au niveau des lymphocytes T ou CTLA-4 : CD80/CD86, est une autre stratégie prometteuse d'IS.

Le belatacept est un Ac monoclonal de seconde génération dirigé contre le CTLA-4. Une étude de phase II a été menée chez 218 patients recevant une première greffe rénale. Cette étude compare un traitement par MMF, basiliximab et corticoïdes associés soit à du belatacept à deux posologies, soit à un traitement par ciclosporine. Elle démontre une incidence de pertes de greffon et de rejets suspectés cliniquement ou prouvés par biopsie identique dans les trois bras (40). Les rejets subcliniques sont malheureusement plus fréquents sous belatacept. Le profil métabolique, par contre, est en faveur du bras belatacept. Il semble, en outre, que les patients recevant un rein d'un donneur de plus de 60 ans ou présentant une DGF, bénéficient plus particulièrement d'un traitement par belatacept. Le belatacept pourrait dès lors constituer une alternative à l'utilisation des CNI en cas de greffe rénale de donneur marginal (41).

LES ANTICORPS DES MOLÉCULES D'ADHÉSION

L'activation des lymphocytes T par leur récepteur membranaire requiert des molécules de co-stimulation comme des molécules d'adhésion dont fait partie l'ICAM-1. L'enlimomab, Ac monoclonal anti-ICAM-1, a été comparé à un placebo dans une étude portant sur 262 patients bénéficiant d'une greffe de donneur en mort cérébrale (42) et traités par ciclosporine, azathioprine et corticoïdes. L'incidence de rejets ou de DGF sous enlimomab n'a pas été différente de celle notée sous placebo.

CONCLUSION

La transplantation rénale constitue le meilleur traitement pour un patient atteint d'insuffisance rénale terminale. Les progrès de l'immunosuppression ont permis d'améliorer la survie du greffon et du patient. Les problèmes principaux rencontrés actuellement concernent le rejet chronique du greffon et les complications cardiovasculaires et cancéreuses qui surviennent au long cours.

L'amélioration des schémas de l'immunosuppression permet de réduire l'incidence des rejets aigus et la modulation de l'immunosuppression au long cours, celle de ses complications cardiovasculaires et oncologiques.

Le développement d'Ac monoclonaux à cible spécifique est prometteur. Il réduit en effet l'incidence des rejets aigus. A 1 an, il n'y a cependant pas encore eu d'amélioration significative dans la survie du greffon par rapport à un schéma conventionnel moderne d'immunosuppression. La possibilité cependant de réduire certains médicaments immunosuppresseurs, qui ont des effets délétères au long cours, permet d'espérer une amélioration des résultats quant à ces complications redoutables survenant au fil des années de greffe.

BIBLIOGRAPHIE

- Milicevic M, Krzesinski JM, Squifflet JP.— Actualités sur les agents immunosuppresseurs utilisés en transplantation rénale. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 371-376.
- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al.— Improved graft survival after renal transplantation in the United States. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 605-612.
- Breza J, Navratil P.— Renal transplantation in adults. *BJU Int*, 1999, **84**, 216-223.
- Aalamian Z.— Reducing adverse effects of immunosuppressive agents in kidney transplant recipients. *Prog transplant*, 2001, **11**, 271-282.
- Perico N, Remuzzi G.— Prevention of transplant rejection : current treatment guidelines and future developments. *Drugs*, 1997, **54**, 533-570.
- European Renal Association and European Dialysis and transplantation association. Section III : The transplant recipient from initial transplant hospitalization to 1 year post transplant. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, **15** (suppl 7), 52-85.
- Cibrik DM, Kaplan B, Meier-Kriesche H-U.— Role of anti-interleukin-2 receptor antibodies in kidney transplantation. *Biodrugs*, 2001, **15**, 655-666.
- Bush WW.— Overview of transplantation immunology and the pharmacotherapy of adult solid organ transplant recipients : focus on immunosuppression. *Transplantation*, 1999, **10**, 253-269.
- Nashan B.— The IL2 pathway in clinical immunosuppression. *Transplant Proc*, 2001, **33**, 3072-3074.
- Amlot PL, Rawlings E, Fernando ON, et al.— Prolonged actions of a chimeric interleukin-2 receptor (CD25) monoclonal antibody used in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, 1995, **60**, 748-756.
- Novartis Pharmaceutical Corporation.— *Simulect® (basiliximab) : prescribing information*. Available from URL : <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi.jsp>.
- Novartis Pharmaceutical Corporation.— *Simulect® (basiliximab) : product monograph*. Novartis Pharmaceutical Corporation, 1998.
- Kovarik JM, Kahan BD, Rajagopalan PR, et al.— Population pharmacokinetics and exposure-response relationships for basiliximab in kidney transplantation. *Transplantation*, 1999, **68**, 1288-1294.
- Kovarik JM, Pescovitz MD, Sollinger HW, et al.— Differential influence of azathioprine and mycophenolate mofetil on the disposition of basiliximab in renal transplant patients. *Clin transplant*, 2001, **15**, 123-130.
- Strehlau J, Pape L, Offner G, et al.— Interleukin-2 receptor antibody-induced alterations of ciclosporin dose requirements in pediatric transplant recipients. *Lancet*, 2000, **356**, 1327-1328.
- Sifontis NM, Benedetti E, Vasquez EM.— Clinically significant drug interaction between basiliximab and tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplant Proc*, 2002, **34**, 1730-1732.
- Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M.— Reduction of occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. *Transplantation*, 1999, **67**, 276-284.
- Ponticelli C, Yussim A, Cambi V, et al.— A randomized, double-blind trial of basiliximab immunoprophylaxis plus triple therapy in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 2001, **72**, 1261-1267.
- Lawen JG, Davies EA, Mourad G, et al.— Randomized double-blind study of immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with mycophenolate mofetil-containing triple therapy in renal transplantation. *Transplantation*, 2003, **75**, 37-43.
- Sheashaa HA, Bakr MA, Ismail AM, et al.— Basiliximab reduces the incidence of acute cellular rejection in live-related-donor kidney transplantation : a three-year prospective randomized trial. *J Nephrol*, 2003, **16**, 393-398.
- Swiatecka-Urban A, Garcia C, Feuerstein D, et al.— Basiliximab induction improves the outcome of renal transplants in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*, 2001, **16**, 693-696.
- Pape L, Strehlau J, Henne T, et al.— Single centre experience with basiliximab in paediatric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, **17**, 276-280.
- Vincenti F, Monaco A, Grinyo J, et al.— Multicenter randomized prospective trial of withdrawal in renal transplant recipients receiving basiliximab, ciclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. *Am J Transplant*, 2003, **3**, 306-311.
- Vitko S, Klinger M, Salmela K, et al.— Comparison of two steroid-free regimens – basiliximab/tacrolimus and tacrolimus/MMF – with tacrolimus/MMF/steroid therapy after renal transplantation. *Am J Transplant*, 2003, **3**, 312.

25. Hong JC, Kahan BD.— A calcineurin antagonist-free induction strategy for immunosuppression in cadaveric kidney transplant recipients at risk for delayed graft function. *Transplantation*, 2001, **71**, 1320-1328.
26. Nashan B, Light S, Hardie IR, et al.— For the Daclizumab Double Therapy Study Group. - Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab. *Transplantation*, 1999, **67**, 110-115.
27. Ekberg H, Bäckman L, Tuveson G, et al.— Daclizumab prevents acute rejection and improves patient survival post transplantation : 1 year pooled analysis. *Transpl Int*, 2000, **13**, 151-159.
28. Bumgardner GL, Hardie I, Johnson RWG, et al.— Results of 3-year phase III clinical trials with daclizumab prophylaxis for prevention of acute rejection after renal transplantation. *Transplantation*, 2001, **72**, 839-845.
29. Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, et al.— Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation*, 2005, **79**, 807-814.
30. Vincenti F.— The role of newer monoclonal antibodies in renal transplantation. *Transplant Proc*, 2001, **33**, 1000-1001.
31. Vincenti F, Ramos E, Brattstrom C, et al.— Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. *Transplantation*, 2001, **71**, 1282-1287.
32. Kim MJ, Tsinalls D, Franz S, et al.— ATG-Fresenius or daclizumab induction therapy in immunologically high risk kidney recipients : A prospective randomized pilot trial. *Ann Transplant*, 2008, **13**, 21-27.
33. Hale G, Swirsky DM, Hayhoe FG, et al.— Effects of monoclonal anti-lymphocyte antibodies in vivo in monkeys and humans. *Mol Biol Med*, 1983, **1**, 321-334.
34. Hale G.— Therapeutic antibodies : delivering the promise ? *Adv Deliv Rev*, 2006, **58**, 633-639.
35. Kirk AD, Hale DA, Mannon RB, et al.— Results from a human renal allograft tolerance trial evaluating the humanized CD52-specific monoclonal antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Transplantation*, 2003, **76**, 120-129.
36. Knechtle SJ, Pirsch JD, Fechner Jr J, et al.— Campath-1H induction plus rapamycin monotherapy for renal transplantation : result of a pilot study. *Am J Transplant*, 2003, **3**, 722-730.
37. Knechtle SJ, Fernandez LA, Pirsch JD, et al.— Campath-1H in renal transplantation : the University of Wisconsin experience. *Surgery*, 2004, **136**, 754-760.
38. Shapiro R, Basu A, Tzan H, et al.— Kidney transplantation under minimal immunosuppression after pre-transplant lymphoid depletion with thymoglobulin or Campath. *J Am Coll Surg*, 2005, **200**, 505-515.
39. Ciancio G, Sageshim J, Gaynor JJ, et al.— The use of Campath-1H as induction therapy in renal transplantation to achieve steroid avoidance in African-American and Hispanic first renal transplant recipients. *Am J Transplant*, 2006, **6** (suppl 2), 513.
40. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, et al.— Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 770-781.
41. Griyno AJ, Halloran P, Vanrenterghem Y, et al.— Belatacept (LEA29Y) as part of a CNI-FREE regimen recipients of renal allografts with higher risk of poor long-term function and graft loss. *Am J Transplant*, 2005, **5** (suppl 11), 397.
42. Salmela K, Wrammer L, Ekberg H, et al.— A randomized multicenter trial of the anti-ICAM-1 monoclonal antibody (enlimomab) for the prevention of acute rejection and delayed graft function in cadaver renal transplantation : report of the European Anti-ICAM-1 Renal Transplant Study Group. *Transplantation*, 1999, **67**, 729-736.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr. J.M. Krzesinski, Service de Néphrologie-Dialyse-
Transplantation, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgi-
que
Email: jm.krzesinski@chu.ulg.ac.be